



Ю.В. ТИМОШЕНКО, Н.В. РЫЛОВА

УДК 616.37-053.2:616.233-008.8

Казанский государственный медицинский университет

Современные представления о патологии поджелудочной железы у детей с муковисцидозом

Тимошенко Юлия Витальевна

аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО

420039, г. Казань, ул. Восстания, д. 62, кв. 74, тел. 8-927-415-36-95, e-mail: julia-ll@rambler.ru

Статья посвящена одному из генетических заболеваний – муковисцидозу (этиология и патогенез) и состоянию поджелудочной железы при этом заболевании – механизмы поражения, вопросы диагностики.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, поджелудочная железа.

J.V. TIMOSHENKO, N.V. RYLOVA

Kazan State Medical University

Modern views on the pathology of the pancreas in children with cystic fibrosis

The article is devoted to one of the genetic diseases – cystic fibrosis (etiology and pathogenesis) and state of pancreas in this disease — mechanisms of destruction, diagnostic issues.

Keywords: children, cystic fibrosis, pancreas.

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз поджелудочной железы – одно из наиболее частых аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, распространенных среди представителей европейской расы, которое является актуальной причиной заболеваемости и смертности среди детей и подростков [1]. Муковисцидоз интенсивно изучается на протяжении нескольких десятилетий специалистами различных направлений, в том числе и в России, но интерес к проблемам данного заболевания не ослабевает.

По данным литературы, в странах Европы и Северной Америки заболеваемость МВ составляет 1 на 2000-5000 новорожденных [2]. Эпидемиологические исследования по частоте МВ в России установили частоту от 1:3860 новорожденных [3] до 1:12300 [4]. Результаты неонатального скрининга на МВ за 5 лет показали, что частота МВ в РФ составляет 1 на 10 тыс. новорожденных [5]. Данные РАМН свидетельствуют о более низкой частоте МВ из-за влияния смещения славянской и финно-угорской популяции в ходе формирования русской народности [2].

Муковисцидоз ранее считался исключительно педиатрической проблемой, но сейчас, благодаря современным методам диагностики, улучшилась система помощи больным, значительно возросла прогнозируемость заболевания и качество

жизни пациентов. Больные достигают зрелого возраста и при этом могут вести обычный образ жизни, мало отличающийся от своих сверстников.

Имеются данные, что в 1938 г. 70% больных МВ погибали на первом году жизни. В 1996 г. средняя продолжительность жизни больных МВ в США и странах Западной Европы составила 29 лет. В России данный показатель на тот момент – лишь 16-18 лет [1]. В 2009 г. в странах с высоким экономическим уровнем средняя продолжительность жизни больных МВ приблизилась к 40 годам. Медиана выживаемости больных МВ в РФ продолжает расти каждый год и составляет на 2012 г. (данные НИИ пульмонологии ФМБА России) в Москве и Московской области 35 лет, в Санкт-Петербурге – 30 лет [5]. В настоящий момент средняя продолжительность жизни больных МВ, рожденных в 2007-2008 приближается к 50 годам. По данным Российского регистра больных МВ, средний возраст наблюдаемых в 2009 г. составил 10,2 лет (мин.=0,09 лет; макс.=51,99 лет), в то время как в экономически развитых странах Европы данный показатель составил 18-21 год. По данным ряда авторов, в России 79% процентов больных моложе 18 лет. Медиана возраста постановки на учет $7,2 \pm 0,43$ лет [6].

С 2006 г. в России была внедрена государственная программа обязательного неонатального скрининга на муковисцидоз



(Приказ МЗ и СР № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» от 22.03.2006). Таким образом, введение массового неонатального скрининга дало возможность раннему выявлению больных и назначению своевременного лечения. В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной трансформации из безусловно фетального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

История выявления муковисцидоза как самостоятельной нозологической формы связана с изучением группы хронических нарушений функции кишечника. D. Andersen из детской больницы Нью-Йорка в 1943 г. была первым врачом, описавшим данное заболевание как муковисцидоз [7].

В последнее время стремительно растут научные представления о МВ, механизме его развития на клеточном и молекулярном уровнях [1]. Известно, что муковисцидоз развивается в результате мутации в гене, который расположен на длинном плече седьмой хромосомы в области q31 протяженностью около 250 т.п.н. и включает 27 экзонов, и отвечает за структуру и функции белка. Ген CFTR был идентифицирован в 1989 г. в результате генетического анализа и позиционного клонирования [8].

Данный белок называется трансмембранным регулятором проводимости (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и расположен в апикальной части эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, он регулирует электролитный (хлоридный) обмен между этими клетками и межклеточной жидкостью [9]. Уже первые цитологические и электрофизиологические исследования позволили обнаружить, что среднее число «хлорных» каналов на апикальных мембранах клеток у больных МВ и у здоровых примерно одинаковое, но они функционально неполноценны. При нарушении транспорта ионов хлора через апикальную мембрану клеток эпителия увеличивается реабсорбция ионов натрия железистыми клетками, нарушается электролитный состав секрета и выделяется секрет повышенной вязкости. CFTR оказывает также действие на функцию альтернативных «хлорных» каналов клетки.

Таким образом, первичным физиологическим дефектом при МВ является снижение проводимости ионов хлора на апикальной поверхности эпителия. В протоках потовых желез данное снижение выражается в недостаточной реабсорбции ионов хлора при движении пота вдоль протоков, что обуславливает увеличение концентрации хлора в поте. Этот факт получил применение в диагностике МВ — определении хлоридов потовой жидкости. В эпителии дыхательных путей, как и в других экзокринных железах организма, при МВ наблюдается нарушение (снижение или отсутствие) секреции ионов хлора. Механизмы действия белка до конца не выяснены. Нарушение транспорта ионов хлора приводит к изменению проницаемости мембраны для молекул воды и, как следствие, к дегидратации — сгущению выделяемого секрета. Значительное количество CFTR найдено в поджелудочной железе и субмукозных железах бронхиального дерева, это показывает, что в наибольшей мере страдают пищеварительная и дыхательная системы [5].

Имеются данные, что с момента картирования гена CFTR выявлено более 2000 мутаций [5]. Большинство мутаций являются достаточно редкими, практически уникальными. В результате мультицентровых исследований, проведенных в период с 1999 по 2000 гг., охвативших 17 стран Центральной и Восточной Европы, были выделены наиболее часто встречаемые мутации: $\Delta F508$ (53,2%) CFTR dele 2,3 (21 kb) (5,5%), N1303K (2,7%), 2184insA (1,8%), 2143delT (2%), W1282X (1,8%), G542X

(2%), 3849+10kbC→T (1,9%), R334W (0,75%), S1196X (0,7%). Самой распространенной и часто встречаемой является мутация $\Delta F508$ (потеря аминокислоты фенилаланина в позиции 508), составляющая 66% всех МВ хромосом, обследованных в мире, и 52% — в России [9].

Имеются сведения, что выделены мутации, которые приводят к тяжелой форме МВ, а также обуславливающие более мягкое течение заболевания. В зависимости от первичного повреждающего дефекта все мутации гена CFTR разделены на 6 классов. Между генотипом МВ и состоянием функции поджелудочной железы существует сильная зависимость. Мутации I–III класса (так называемые «тяжелые» мутации) сопровождаются недостаточной функцией поджелудочной железы, в то время как при мутациях IV и V класса (так называемых «легких» мутациях) функция поджелудочной железы остается достаточной. Если аллель I–III класса спарен с другим аллелем I–III класса, то это сопровождается недостаточностью функции поджелудочной железы, однако наличие одного аллеля IV или V класса обычно является достаточным для сохранения функции поджелудочной железы на компенсированном уровне [10, 11].

В свою очередь эти корреляции не являются абсолютными, и некоторые мутации могут сопровождаться как недостаточностью функции поджелудочной железы, так и сохранением ее функции на достаточном уровне. Пациенты, выявленные при скрининговом обследовании в течение неонатального периода, являющиеся носителями мутаций I–III класса на обоих аллелях, при установлении диагноза могут иметь сохранную функцию поджелудочной железы, но в течение первых 1–2 лет жизни у них развивается недостаточность функции поджелудочной железы [12]. Хотя у большинства пациентов функция поджелудочной железы сохраняется на достаточном уровне на протяжении многих десятилетий, позже у небольшого процента пациентов с сохраненной функцией поджелудочной железы по мере взросления развивается недостаточность функции пищеварения. Рецидивирующий острый или хронический панкреатит наблюдается у 20% пациентов с сохраненной функцией поджелудочной железы, а недостаточность функции поджелудочной железы может являться следствием повторных воспалительных повреждений паренхимы [13].

Нарушение поджелудочной железы, по данным разных авторов, развивается примерно у 85–90% больных муковисцидозом и проявляется главным образом нарушением ассимиляции жира и стеатореей в различной степени [14]. По данным медико-генетического научного центра РАМН, в эту группу входит около 70% больных.

У остальных 10–15% больных функция ПЖ относительно сохранна, усвоение жира не нарушено. Однако при тщательном исследовании у этих больных обнаруживаются значительные отклонения функции ПЖ от нормы. Выявлено, что у большинства пациентов с клинически сохранной функцией ПЖ уровень липазы колеблется в пределах нижней границы или даже ниже нормы. Для предотвращения мальдигестии достаточно секреции всего 1–2% общей липазы и колипазы; таким образом, у 85% детей с клинически выраженной панкреатической недостаточностью потеря экзокринной функции составляет 98–99%. У 10–15% новорожденных заболевание манифестирует развитием меконияльного илеуса в результате внутриутробной панкреатической недостаточности. Был описан случай обнаружения этого состояния у 17–18-недельного плода при ультразвуковом исследовании. Сгущение секрета поджелудочной железы плода часто приводит к обструкции ее протоков еще до рождения ребенка. Ввиду нарушения транспорта хлоридных каналов вязкий белковый субстрат оседает на стенках выводных протоков, происходит его преципитация с развитием обструкции или закупорки выводных протоков под-



желудочной железы, секрет не достигает 12-перстной кишки. Накопление активных ферментов приводит к деструкции и атрофии ацинусов поджелудочной железы. Иногда уже к годовалому возрасту можно обнаружить замещение экзокринной части ПЖ соединительной и жировой тканью [15]. В поджелудочной железе наблюдается атрофия и фиброз ацинусов, образование микрокист [16]. В более старшем возрасте из-за фиброзного перерождения стромы поджелудочной железы и при поражении островков Лангерганса развивается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, приводящая к формированию инсулинозависимого сахарного диабета [1]. Эндокринная недостаточность ПЖ привлекает ученых лишь в последние десятилетия, так как раньше она считалась достаточно редким явлением, в связи с ростом знаний о механизмах, происходящих при муковисцидозе, данное явление встречается чаще. Нарушение толерантности к глюкозе встречается примерно у 50-75% больных МВ, а клинически сахарный диабет манифестирует у 5-15% [17].

Клиническими признаками поражения поджелудочной железы являются: меконияльный илеус, стеаторея, выпадение прямой кишки, синдром дистальной интестинальной обструкции (эквивалент меконияльного илеуса), панкреатит, диабет [18].

Самые ранние проявления МВ локализируются в кишечном тракте. Первым симптомом болезни часто является обструкция кишечника из-за мекониевой непроходимости. Это часто делает необходимыми оперативные вмешательства в неонатальном периоде. При рождении 80% пациентов имеют недостаточность экзокринной поджелудочной железы, которая является причиной синдрома сниженного всасывания и недостаточности питания. В более старшем возрасте периферическая кишечная непроходимость (в частности, подвздошной кишки) становится причиной вздутия живота и боли [19].

Как правило, хроническое поражение поджелудочной железы сопровождается гибелью до 90% паренхимы или острой блокадой протоковой системы [20]. При уменьшении массы функционирующей паренхимы отмечается снижение секреции ферментов, участвующих в переваривании белков – трипсина, химотрипсина, эластазы, карбоксипептидазы; жиров – липазы, колипазы, фосфолипазы А; углеводов – амилазы. Причиной развития мальабсорбции в подобных случаях служит не только снижение продукции панкреатических ферментов, но и нарушение выработки бикарбонатов, смещение pH в просвете двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сторону более низких значений, а также сопутствующие расстройства моторики начальных отделов тонкой кишки по типу бульбодуоденостаза. Инактивация ферментов в более кислой среде и нарушение должного перемешивания с пищей усугубляют имеющийся дефицит их продукции. Понижение pH в ДПК также способствует преципитации желчных кислот, что влечет за собой расстройство эмульсации жиров [21].

Сок поджелудочной железы у больных МВ характеризуется, помимо низкой концентрации фермента, низкой концентрацией бикарбоната. Период, в течение которого pH в двенадцатиперстной кишке (ДПК) находится на уровне ниже 4,0, приблизительно в 3-4 раза длиннее такового у здоровых людей. Липаза панкреатической железы частично инактивируется при $\text{pH} < 5,5$; это означает, что низкая ферментативная активность в ДПК снижается еще в большей степени. В результате ферментативная активность, наблюдаемая в ДПК большинства пациентов с МВ после приема пищи, составляет менее 5% от нормальной величины [19].

Синдром мальабсорбции обнаруживается практически у всех больных МВ и проявляется уже в период новорожденности, но остается на заднем плане, так как большее внимание уделяется коррекции бронхолегочных процессов.

При экзокринной недостаточности ПЖ важнейшее значение имеет восполнение дефицита липазы – незаменимого фермента, вырабатываемого практически исключительно ПЖ [22]. Поэтому при выборе ферментного препарата для коррекции панкреатической недостаточности его активность принято оценивать, прежде всего, в липазных единицах (ЛЕ), что нередко указывается также в названии лекарственного средства. Показателями того, что доза пищеварительных ферментов является адекватной, служат: прибавка веса, нормализация стула (менее 3 раз в день, нормализация консистенции), уменьшение вздутия живота.

Первоначально считалось, что панкреатическая недостаточность является единственной причиной мальабсорбции жира. Действительно, у больных МВ с недостаточной панкреатической функцией не отмечается выраженной мальабсорбции, но, с другой стороны, почти никогда не удается скорректировать мальабсорбцию жира только замещением панкреатического фермента. Однако возможно, что панкреатическая недостаточность генетически связана с кишечной патологией, что затрудняет оценку значимости каждой из этих систем для развития нарушения. Тем не менее, есть все основания предполагать, что кишечные факторы играют роль в развитии мальабсорбции при МВ [19].

Поражение системы пищеварения, прежде всего поджелудочной железы, существенно влияет как на состояние больных, так и на качество их жизни. Нарушается нормальное всасывание нутриентов, что приводит к нарушению метаболизма незаменимых жирных кислот класса омега-3 и омега-6 (линолевой, альфа-линоленовой, декозгексаеновой, эйкозопентаеновой, арахидоновой кислот), дефициту многих жирорастворимых витаминов и других нутриентов. Панкреатическая недостаточность, даже при существенном снижении экзокринной функции, клинически не проявляется, поскольку резервный потенциал поджелудочной железы чрезвычайно велик и позволяет компенсировать недостаток ферментов вплоть до 90% утраты функциональных возможностей [23]. Следовательно, только лишь на основании клинических симптомов нельзя делать вывод о наличии или отсутствии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы – для этого должны быть использованы более надежные инструментальные и лабораторные методы. Необходима ранняя диагностика изменений поджелудочной железы при муковисцидозе для начала своевременного лечения, повышения терапевтического эффекта и улучшения прогноза заболевания.

Для определения степени поражения поджелудочной железы при муковисцидозе важное значение имеет ультразвуковая диагностика. Дополнительно к стандартной ультразвуковой диагностике необходимо проводить оценку кровотока поджелудочной железы с помощью доплерографии, что в свою очередь дает более полную, комплексную характеристику состояния органа, помогая выявить начальные признаки фиброза [24].

В настоящее время все более популярным является проведение ИФА диагностики на определение фермента поджелудочной железы Эластазы-1. Данный фермент определяется как в сыворотке крови, так и в фекалиях. В настоящее время все большую популярность приобретает фекальный эластазный тест, так как он обладает более высокой специфичностью, чувствительностью по сравнению с рутинными способами определения экзокринной недостаточности поджелудочной железы и является неинвазивным способом диагностики. По данным Н.И. Капанова (2001), чувствительность метода для постановки диагноза муковисцидоза составила 86,6%, а при выявлении панкреатической недостаточности у больных с муковисцидозом — 93% [25].

Для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы рекомендуется проводить постоянную заместительную терапию ферментативными препаратами нового поколения. К ним относится микросферические ферменты с pH-чувствительной оболочкой (креон, панцитрат) [26].

Основной надеждой больных и врачей остается генная терапия. На сегодняшний день синтезирован ген белка CFTR и проводятся активные попытки ввести этот ген в эпителиальные клетки бронхов. Имеются данные, что даже 10% уровень нормального CFTR может обеспечить физиологическую функцию легких. Проведены первые клинические испытания с использованием вектора аденовируса (США, Канада) и липосомами (Англия, Франция). Клинически значимого результата пока не получено [27].

Таким образом, поражение поджелудочной железы при муковисцидозе является частым и ранним проявлением заболевания. Дополнительные методы диагностики поджелудочной железы, такие как ультразвуковое исследование и определение Эластазы-1 в кале необходимы для своевременного определения степени поражения и начала лечения, повышения терапевтического эффекта и улучшения прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современный подход к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. — 1997. — Т. 5, № 17. — С. 1136-1142.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Hodson M.E., Geddes D.M. Cystic fibrosis. — London: Chapman and Hall, 1995.
4. Потапова О.Ю. Молекулярно-генетический анализ кистозного фиброза в России. — СПб., 1994. — С. 24.
5. Гембицкая Т., Черменский А., Бойцова Е. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии // Врач. — № 2. — 2012.
6. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Шелепнева Н.Е. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — № 8. — 2010. — С. 98-105.
7. Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковисцидоз у детей. — Киев: Здоровье, 2004. — 148 с.
8. Капранов Н.И. Муковисцидоз – современное состояние проблемы // Пульмонология, 2006. — С. 5-11.
9. Бабий И.Л., Никитина Н.А. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения гастроэнтерологических проявлений муковисцидоза у детей и подростков // Современная педиатрия. — 2009. — № 4 (26).
10. Castellani C. // Journal of cystic fibrosis, 2008. — Vol. 7. — P. 179-86.
11. Kristidis P., Bozon D., Corey M.M. et. al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol. 50. — P. 1178-84.
12. Cipolli M., Castellani C., Wilcken B. et. al. Pancreatic phenotype in infants with cystic fibrosis identified by mutation screening // Arch. Dis. Child. — 2007. — 92. — P. 842-846.
13. Dumo C., Corey M., Zielenski J.J. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis // Gastroenterology. — 2002. — № 123. — P. 1857-1864.
14. Вельтищев О.Е., Каранов С.Ю., Таль В.М. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. — М: Медицина, 1986. — С. 187-188.
15. Lopez M.J., Grand R.J. Hereditary and childhood diseases of the pancreas // Sleisen ger and Fordtrans gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/ diagnosis/ management/. — Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders company A division of Harcourt Brace&Company. — 1998. — P. 782-808.
16. Beers M.H., Berkow R. Cystic fibrosis // The Merck manual of diagnosis and therapy. — Whitehouse Station N.J., 1999. — P. 2366-2371.
17. Littlewood J.M., MacDonald A. Rationale of modern dietary recommendations in cystic fibrosis // J. R. Soc. HMed. — 1987. — Vol. 80, № 15. — P. 16-24.
18. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе // Русский медицинский журнал. — Т. 5, № 14. — 1997. — С. 892-898.
19. Sinaasappel M. Современные и перспективные способы лечения желудочно-кишечных заболеваний при муковисцидозе // Русский медицинский журнал. — № 2.
20. DiMagno E.P., Go V.L.W., Summerskill W.H.J. Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // New Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 288. — P. 813-815.
21. ДиМагно Е.П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж.М. Полак, С.Р. Блума, Н.А. Райта, А.Г. Батлера. — М.: Медицина, 1989. — С. 302-321.
22. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А, Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 39-44.
23. Корниенко Е.А., Постникова Ю.И., Лобода Т.Б., Фадина С.А. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у детей с заболеваниями органов пищеварения // Независимое издание для практикующих врачей.
24. Рылова Н.В., Тимошенко Ю.В. Структурное и функциональное состояние поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования у детей с муковисцидозом // Практическая медицина. — №3 (58). — 2012. — С. 94-96.
25. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения // Рук. для врачей. Ч.III.М. — 2004.
26. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в России // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 12. — С. 737-741.
27. Southern K.W. Gene therapy for cystic fibrosis: current issues // Brit. J. Hosp. Med. — 1996. — № 55 (8). — P. 495-499.

WWW.MFVT.RU